

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Chemie, Eigenschaften und Synthese des roten Blutfarbstoffes

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Helmut Greiner
aus Pirmasens

Mainz 1975

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Chemie, Eigenschaften und Synthese des roten Blutfarbstoffes

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Helmut Greiner
aus Pirmasens

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Dr. J. Grote

Referent: Prof. Dr. B. Heike

Korreferent: Prof. Dr. H. Langendorf

CHEMIE, EIGENSCHAFTEN und SYNTHESE

des roten BLUTFARBSTOFFES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0064

INHALTSANGABE

1.	PORPHYRINE	- 1 -
1.1	Definition	
1.2	Vorkommen	
1.3	Struktur	
1.4	Chlorophyll	
1.5	Vitamin B ₁₂	
2.	CHEMIE DER PORPHYRINE	-11-
2.1	Vorkommen in Form von Derivaten	
2.2	Eigenschaften der Porphyrine	
2.3	Eigenschaften als Farbstoffe	
2.4	Spektrale Eigenschaften	
2.5	Eigenschaften bei UV-Licht Bestrahlung	
3.	HÄMOGLOBIN-SYNTHESE	-20-
3.1	Synthese von δ -Aminolävulinsäure	
3.2	Kondensation zu Porphobilinogen	
3.3	Kondensation zu Uroporphyrinogen	
3.4	Umbau des Porphyringerüsts	
3.5	Bildung des Häms	
3.6	Bildung des Hämoglobins	
4.	CHEMIE DER HÄMVERBINDUNGEN	-32-
4.1	Chelat-Bildung	
4.2	Eisen-Porphyrinbindung	
5.	HÄMOGLOBIN	-37-
5.1	Funktionen im Organismus	
5.2	Normale Hämoglobine	
5.3	Ähnlichkeit der Polypeptidketten	
5.4	Wertigkeit des Eisens und Besetzung der Koordinationsstellen	

6. SAUERSTOFFTRANSPORT -43-
- 6.1 Verbindung des Hämoglobin-Moleküls mit Sauerstoff
 - 6.2 Bindung des Sauerstoffs an die sechste Koordinationsstelle
 - 6.3 Sauerstoffbindungskurven des Hämoglobins und des Myoglobins
 - 6.4 Sauerstoffpartialdruck in Lunge und Gewebe
 - 6.5 Verschiedene Hämoglobinarten
7. KOHLENDIOXIDTRANSPORT -53-
- 7.1 Transportformen
 - 7.2 Kohlendioxidtransport im Blut
 - 7.3 Carbaminothämoglobin
 - 7.4 Kohlenoxidthämoglobin
 - 7.5 Methämoglobin
 - 7.5 1 Glutathion
8. EIGENSCHAFTEN DER HÄMOGLOBINE -66-
- 8.1 Spektrale Eigenschaften von Hämoglobin-derivaten
 - 8.2 Unterschiedliche Absorptionsspektren von HbO_2 und HbCO
9. GLOBIN - SYNTHESE -68-
10. ERYTHROPOESE -70-

E I N F Ü H R U N G

Die Arbeit soll eine kurze Abhandlung der Chemie, Eigenschaften und Synthese des roten Blutfarbstoffes geben. Obwohl die Darstellung breiter ist als in einem Lehrbuch, wird jedoch nicht mehr, sondern lediglich intensivere Information vermittelt.

Da die Arbeit als Vorlage zu einem audiovisuellen Programm dienen soll, sind jeweils kurze Textabschnitte Formeln oder Schemata gegenübergestellt. Die Texte können auf Band gesprochen werden, die Abbildungen sollten als Diapositive vorliegen. Es wurde eine lineare Darstellung gewählt.

Sollte jedoch eine Verwendung als audiovisuelles Programm aus technischen Gründen nicht möglich sein, so kann die Vorlage auch in Form eines illustrierten Heftes herausgebracht werden.

Um dem Charakter eines Lernprogramms zu entsprechen, muß Selbstkontrolle des Lernfortschritts möglich sein. Daher wurden entsprechende Fragen eingeschoben. Die Antworten finden sich stets auf der gegenüberliegenden Seite.

M O T I V A T I O N

Erst der rote Blutfarbstoff ermöglicht durch seine Fähigkeit zum Sauerstofftransport den Aufbau eines höheren Organismus.

Einige Störungen der Synthese des Porphyrins sind als Krankheitsursachen für den Arzt bedeutsam. Hämoglobinopathien, das sind pathologische Variationen des Hämoglobinaufbaus, sind aus der Biochemie erklärbar. Deshalb ist es für den Studenten der Medizin und Zahnmedizin wichtig, daß er sich mit Chemie, Eigenschaften und Synthese des roten Blutfarbstoffes befaßt. Dazu soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

PORPHYRINE

Definition

Vorkommen

Struktur

Chlorophyll

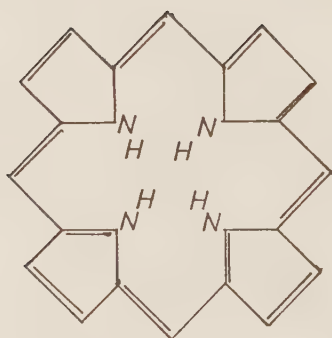
Vitamin B₁₂

1. Porphyrine

Ausgehend von der Definition und dem Vorkommen in vielen wichtigen Naturstoffen wird die typische Struktur mit konjugierten Doppelbindungen aufgezeigt. Mit dem Vitamin B₁₂, dessen Aufbau stark dem des Porphyrinskelettes ähnelt, kommt das Zusammenspiel von "Intrinsic-Factor" und "Extrinsic-Factor" zur Darstellung.

PORPHIN

ist der Grundkörper der Porphyrine



1. Porphyrine

1.1 Definition

Die Porphyrine sind eine Gruppe von in der Natur weit verbreiteten Farbstoffen. Der Grundkörper ist ein Porphin ($C_{20}H_{14}N_4$) mit einem Metallatom als Zentralatom.

Vier über Methinbrücken verbundene Pyrrolringe bilden das Porphingerüst. Durch mehrfache Substitution leitet sich davon das Porphyrin ab.

Das PORPHYRIN-System enthalten :

Zentralatom :

HÄMOGLOBINE *Fe*

MYOGLOBINE *Fe*

CYTOCHROME *Fe*

KATALASEN *Fe*

PEROXYDASEN *Fe*

CHLOROPHYLLE *Mg*

1.2 Vorkommen

Das Porphyringerüst liegt einer großen Zahl von wichtigen Naturstoffen zugrunde. Es sind dies vor allem: Die Hämoglobine, Myoglobine, Chlorophylle und Cytochrome.

Im Hämoglobin und Chlorophyll ist in das Porphyrin ein Metallatom (Fe bzw. Mg) komplex eingebaut. Dieses ist dabei als Zentralatom in der Mitte des Komplexes.

Zu den Fe-haltigen Porphyrinen gehören neben dem Hämoglobin und Myoglobin die Häminfermente, Cytochrome, Cytochromoxidasen, Katalasen und Peroxidasen.

Diese Hämoproteide sind in der Natur weit verbreitet und in allen lebenden Zellen vorhanden. Sie sind an vielen Redox-Reaktionen beteiligt.

Richtige Antworten

1. a b c d

2. b d f

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welche der folgenden Behauptungen treffen zu?
 - a) Die Porphyrine enthalten als Grundkörper einen Porphinring mit einem Metall als Zentralatom.
 - b) Der Grundkörper der Porphyrine ist ein Porphinring.
 - c) Die natürlichen Porphyrine leiten sich durch Substitution von dem Porphin ab.
 - d) Der Farbstoffcharakter der Porphyrine wird durch konjugierte Doppelbindungen bestimmt.
 - e) Keine der Behauptungen trifft zu.

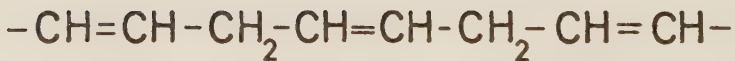
2. Welche der folgenden natürlich vorkommenden gefärbten Verbindungen enthalten das Porphyrinsystem?
 - a) Adrenochrome
 - b) Cytochrome
 - c) Melanin
 - d) Chlorophylle
 - e) Indigo
 - f) Hämine

Konjugierte

Doppelbindungen



bestimmen den Farbstoffcharakter



Nichtkonjugierte

Doppelbindungen

1.3 Struktur

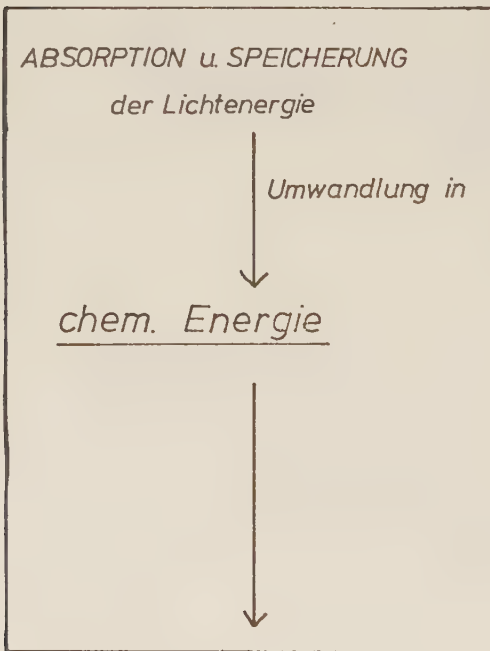
Das Porphyringerüst enthält viele Doppelbindungen und deshalb eine große Zahl von mesomeren Zwischenstufen. Die Lage der Doppelbindungen ist variabel; sie sind jedoch stets konjugiert. Dadurch wird der Farbstoffcharakter bestimmt.



LICHT



LICHTENERGIE



CHLOROPHYLL



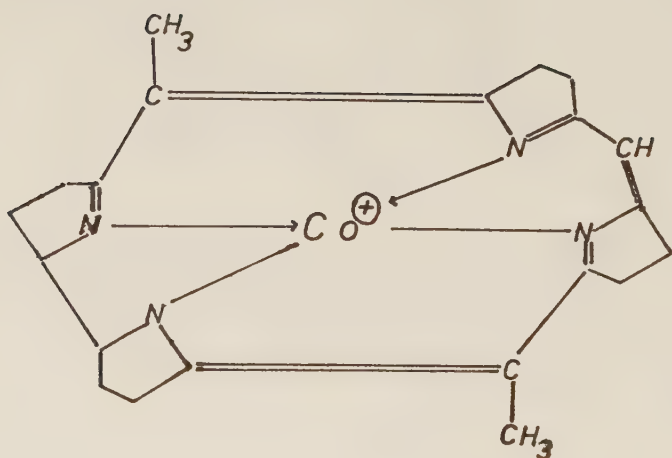
Freisetzung der
chem. Energie

1.4 Chlorophyll

Die biologische Aufgabe von Chlorophyll bei der Photosynthese und Assimilation liegt in der "Energievermittlung". Die Energie zur Erhaltung des Lebens ist das Licht. Es wird vom Blattfarbstoff Chlorophyll in Verbindung mit einem Elektronentransmittersystem in chemische Energie umgesetzt. Das Elektronentransmittersystem der grünen Pflanze ähnelt dem der tierischen Zelle.

In der grünen Pflanze ist das Chlorophyll an Eiweiß gebunden; man bezeichnet es als Chloroplastin. Die biologische Wirkung hängt von dieser Eiweißbindung ab. Es werden verschiedene Chlorophylle unterschieden.

VITAMIN B₁₂



Corrin

1.5 Vitamin B₁₂

Dieses Vitamin, wegen seines Gehaltes an Kobalt auch "Cobalamin" genannt, gehört zu der Gruppe der Corrinoide. Der Grundkörper ist das Corrin-gerüst, das in seinem Aufbau dem Porphyrinskelett sehr ähnelt. Es ist aus vier Pyrrolringen aufgebaut, die über drei Methingruppen miteinander verknüpft sind. Als Zentralatom ist Kobalt in der Oxidationsstufe 3^+ eingebaut.

Vitamin B₁₂ = Antiperniziosa-Faktor

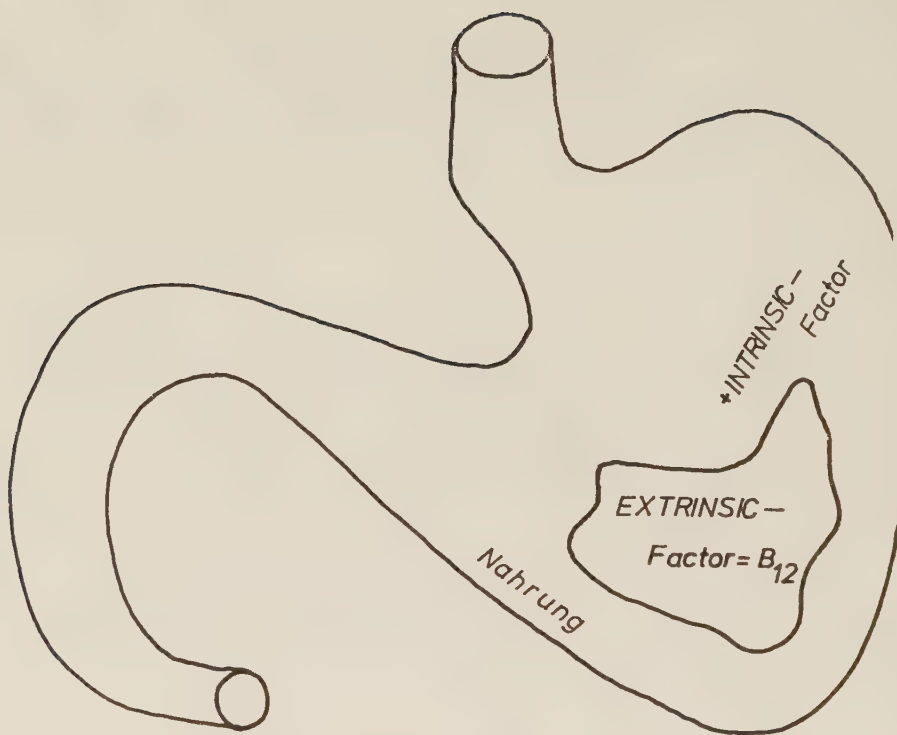
Bedarf an VITAMIN B₁₂:

$$1 \times 10^{-6} \text{ g} = 1 \mu\text{g pro Tag}$$

Cobalamin ist der "Anti-Perniziosa-Faktor". Schon kleinste Mengen heilen die perniziöse Anämie. Bei der perniziösen Anämie reifen die Vorstufen der Erythrocyten nicht bis zum Normocyten. Vielmehr entstehen abnorm große, meist ovale und besonders hämoglobinreiche, kernlose Zellen, die Megalocyten. Sie leben viel kürzer als die Erythrocyten; sie zerfallen rasch. Daraus ergibt sich ein erhöhter Bilirubingehalt des Serums. Die Erythrocytenzahlen liegen unter 1 Million/mm³, gegenüber 4-5 Millionen/mm³ beim Gesunden.

Bei der perniziösen Anämie ist gleichzeitig auch die Bildung der weißen Blutkörperchen gehemmt. Hinzu kommen neurologische Symptome. Der tägliche Bedarf an Vitamin B₁₂ beträgt ca. 1 µg. Die Leber besitzt ein Cobalamin-Depot von ca. 1 mg. Deshalb wirkt sich eine Avitaminose sehr langsam aus.

Wegen der großen, hämoglobin-reichen Megalocyten, wird die perniziöse Anämie auch als hyperchrome Anämie bezeichnet



[INTRINSIC-Factor
+
EXTRINSIC-Factor]



Durch diese Verbindung ist VITAMIN-B₁₂ resorbierbar

Die Ursache ist weniger ein primärer Cobalaminmangel in der Nahrung, als eine Resorptionsstörung. Cobalamin wird nicht allein, sondern nur in Verbindung mit einem "Intrinsic-Factor", der in der Magen- und oberen Dünndarmschleimhaut ausgeschieden wird, resorbiert. Bei der perniziösen Anämie ist dessen Synthese gehemmt, so daß Vitamin B₁₂ nicht aufgenommen werden kann. Bei einem Patienten mit perniziöser Anämie muß daher Vitamin B₁₂ parenteral gegeben werden.

Richtige Antworten

1) a d

2) b d e

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welche der folgenden Behauptungen über die perniziöse Anämie treffen zu?
 - a) Die Ursache der perniziösen Anämie ist eine Resorptionsstörung von Vitamin B₁₂
 - b) Die Ursache der perniziösen Anämie ist ein Mangel von Vitamin B₁₂ in der Nahrung
 - c) Bei der perniziösen Anämie ist das resorbierte Vitamin B₁₂ im Organismus durch ein Antivitamin blockiert
 - d) Bei der perniziösen Anämie ist die Reifung der Erythrocyten gestört

2. Welche der folgenden Behauptungen über Resorption und Bedarf von Vitamin B₁₂ treffen zu?
 - a) Der Tagesbedarf an Vitamin B₁₂ beträgt 1 mg
 - b) Der Tagesbedarf an Vitamin B₁₂ beträgt 1 µg
 - c) Vitamin B₁₂ ist der "Intrinsic-Factor"
 - d) Vitamin B₁₂ ist der "Extrinsic-Factor"
 - e) Vitamin B₁₂ kann nur in Verbindung mit dem "Intrinsic-Factor" resorbiert werden
 - f) Die Resorption von Cobalamin wird durch den "Intrinsic-Factor" gehemmt

CHEMIE der PORPHYRINE

Vorkommen in Form von Derivaten

Eigenschaften der Porphyrine

Eigenschaften als Farbstoffe

Spektrale Eigenschaften

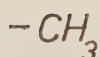
Eigenschaften bei UV-Licht Bestrahlung

2. Chemie der Porphyrine

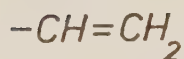
Es werden die Eigenschaften der Porphyrine, welche in Form von Derivaten vorkommen, im Hinblick auf Farbstoffe und Absorptionsspektrum sowie bei UV-Licht Bestrahlung aufgezeigt.

Substituenten am Porphyrinring:

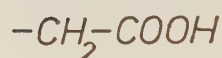
METHYLREST



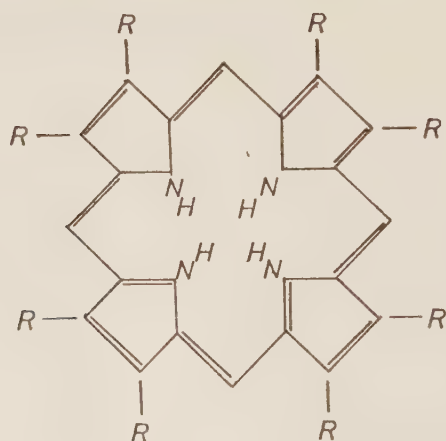
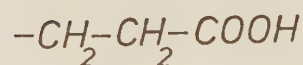
VINYLREST



ESSIGSÄUREREST



PROPIONSÄUREREST



2. Chemie der Porphyrine

2.1 Vorkommen in Form von Derivaten

Der Grundkörper Porphin selbst kommt in der Natur nicht frei vor, sondern in Form von Derivaten, bei denen die H-Atome 1-8 der Pyrrolringe substituiert sind:

Methylrest

Vinylrest

Essigsäurerest

Propionsäurerest

Die Zahl der möglichen Isomeren ist sehr groß, doch findet sich nur eine begrenzte Anzahl im Organismus. So sind z.B. beim Protoporphyrin, das durch Decarboxilierung und Dehydrierung aus Koproporphyrin entsteht, mit vier Methyl-, zwei Vinyl- und zwei Propionsäureketten 15 verschiedene Arten der Anordnung denkbar.

Porphyrine sind amphotere

Verbindungen:

I.E.P ~ pH 3 – 3,5

Sie sind unlöslich in: WASSER

ALKOHOL

reinem ÄTHER

ACETON

Meist löslich in:

CHLOROFORM

PYRIDIN

ESSIGSÄURE/ÄTHER- GEMISCH

2.2 Eigenschaften der Porphyrine

Die Porphyrine sind amphotere Verbindungen mit isoelektrischen Punkten oder Bereichen um pH 3-3,5 , wobei der saure Charakter durch die Carboxylgruppen der Seitenketten bedingt ist.

Sie sind in Wasser, Alkohol, reinem Äther und Aceton unlöslich. Die meisten jedoch sind löslich in Chloroform und Pyridin, vielfach auch in einem Gemisch aus Äther und Essigsäure.

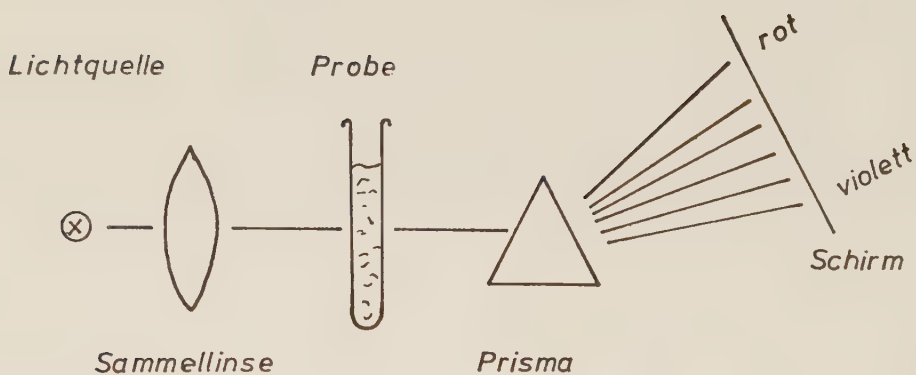
P O R P H Y R I N E

sind rote Farbstoffe

2.3 Eigenschaften als Farbstoffe

Charakteristisch für die Porphyrine ist ihre Eigenschaft als Farbstoffe. In Lösung haben sie eine intensiv rote Farbe, die von der Natur des Lösungsmittels und dem pH der Lösung abhängt. In saurem Milieu ist die Farbe im allgemeinen rot, im alkalischen Milieu schlägt die Farbe der Porphyrine nach bräunlich-rot oder orangerot um. Genauer definiert wird das Verhalten der Porphyrine als Lösungsmittel durch die Untersuchung des Absorptionsspektrums.

Schema der Untersuchung eines Absorptionsspektrums



2.4 Spektrale Eigenschaften

Schickt man gebündeltes Licht durch eine zu untersuchende Probe in ein Prisma, so wird der Lichtstrahl im Prisma gebrochen und in seine spektralen Anteile zerlegt. Auf einem Projektionsschirm ist das Spektrum sichtbar. Absorbiert die Probe kein sichtbares Licht, dann ist sie farblos und man sieht das vollständige Spektrum von rot bis violett auf dem Schirm. Absorbiert die Probe Licht bestimmter Wellenlänge, dann sind in den projizierten Spektren an den entsprechenden Stellen dunkle Absorptionsbanden. Die Farbe einer Lösung ist komplementär zur Farbe des absorbierten Lichtanteils.

In organischen Lösungsmitteln

5 Absorptionsbanden

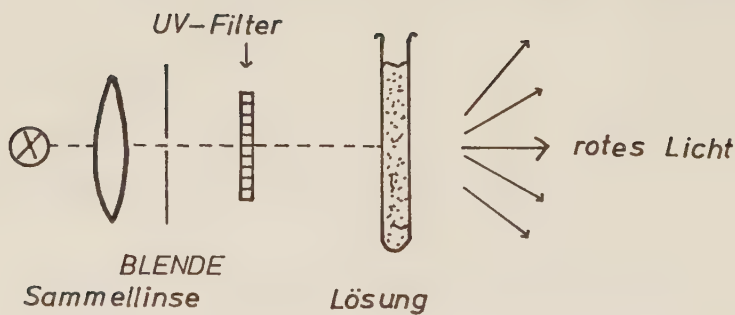
gemeinsames Absorptionsmaximum:

bei ~ 400nm (SORET-Bande)

Die Porphyrine haben typische Absorptionsbanden, die zu ihrer Bestimmung und Identifizierung dienen können. In organischer Lösung sind 5 Absorptionsbanden nachweisbar. Ein gemeinsames Absorptionsmaximum bei 400 nm wird als die SORET-Bande bezeichnet.

Bei Bestrahlung mit Licht bestimmter
Wellenlänge fluoreszieren die

PORPHYRINE



2.5 Eigenschaften der UV-Licht Bestrahlung

Die Porphyrine haben in fester wie in gelöster Form eine intensive Rotfluoreszenz. Werden sie mit UV-Licht bestimmter Wellenlänge bestrahlt, so senden sie rotes Licht aus. Diese Fluoreszenz ist noch in stärkster Verdünnung sichtbar. Dadurch kann selbst im einzelnen Erythrocyten noch das Hämoglobin sichtbar gemacht werden.

Richtige Antworten

1. b d

2. a

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten;

1. Porphyrine sind löslich in
 - a) destilliertem Wasser
 - b) Chloroform
 - c) Aceton
 - d) Essigsäure/Äther-Gemisch

2. Porphyrine zeigen deutliche Rotfluoreszenz, wenn sie mit
 - a) UV-Licht
 - b) sichtbarem Licht
 - c) infrarotem Licht bestrahlt werden

HÄMOGLOBIN-SYNTHESE:

Synthese von δ -Aminolävulinsäure

Kondensation zu Porphobilinogen

Kondensation zu Uroporphyrinogen

Umbau des Porphyringerüsts

Bildung des Häms

Bildung des HÄMOGLOBINS

3. Hämoglobin-Synthese

Der Organismus synthetisiert den roten Blutfarbstoff vollständig. Das beim Zerfall von Erythrocyten freiwerdende Hämoglobin wird nicht in neue Erythrocyten eingebaut. Die Hämoglobin-Synthese kann untergliedert werden in folgende Abschnitte:

Synthese von δ -Aminolävulinsäure

Kondensation zu Porphobilinogen

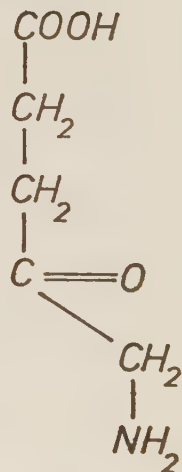
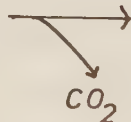
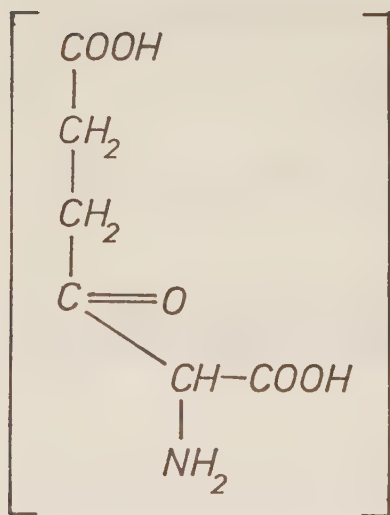
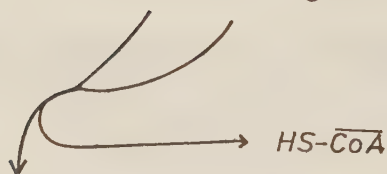
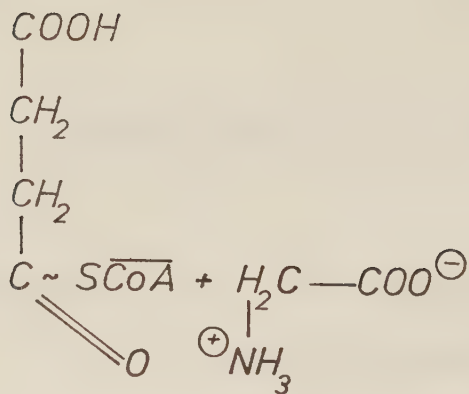
Kondensation zu Uroporphyrinogen

Umbau des Porphyringerüsts

Bildung des Häms

Bildung des Hämoglobins

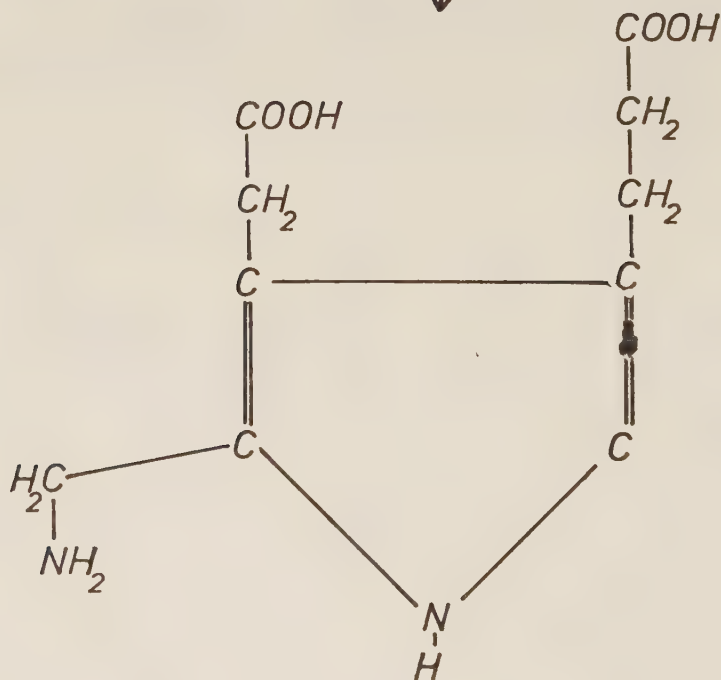
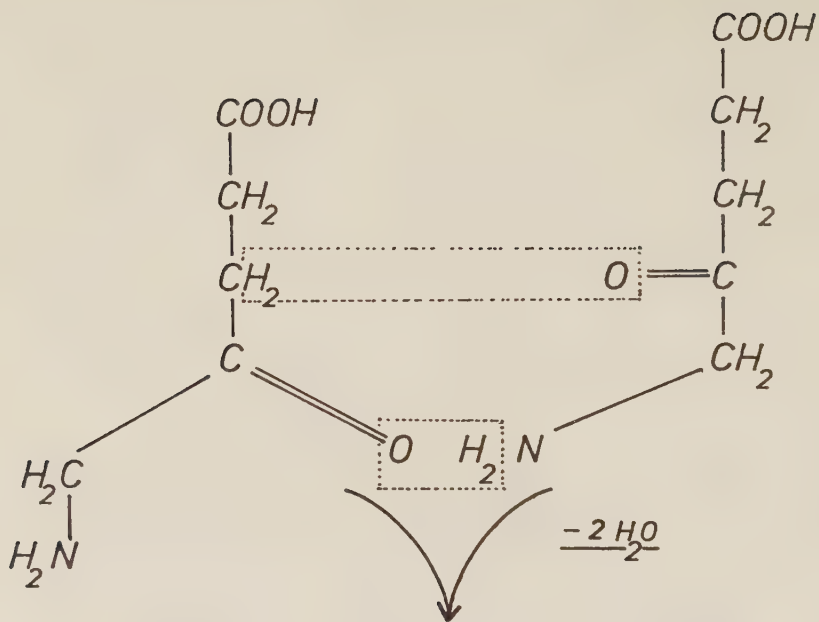
Das beim Hämoglobin-Abbau freiwerdende Eisen wird zum größten Teil (ca. 95%) wieder zur Hämoglobin-Synthese verwendet.



3. Hämoglobin-Synthese

3.1 Synthese von δ - Aminolävulinsäure

Die Hämoglobin-Synthese geht aus von der Kondensation von Succinyl-CoA und Glycin. Dabei entsteht die δ - Aminolävulinsäure. Das Succinyl-CoA liefert der Citronensäure-Cyclus. Als Zwischenprodukt entsteht die α -Amino- β -Ketoadipinsäure; diese wird zur δ -Aminolävulinsäure decarboxiliert. Das Enzym, die δ -Aminolävulinsäure-Synthetase, hat Pyridoxalphosphat als Coenzym. Die Reaktion ist die Schlüsselreaktion der Porphyrinsynthese.



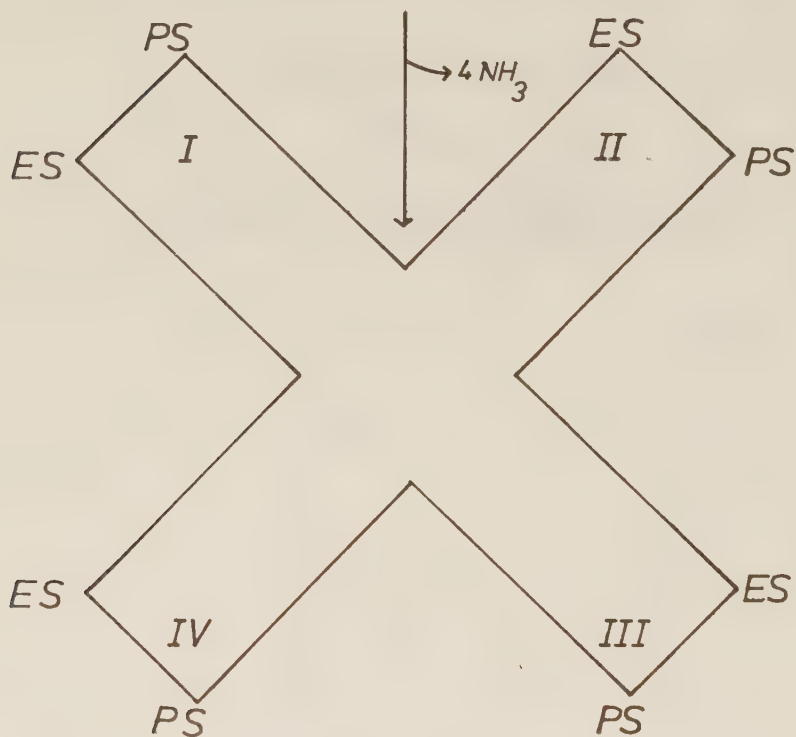
3.2 Kondensation zu Porphobilinogen

Im nächsten Schritt kondensieren 2 Moleküle δ -Aminolävulinsäure zum Porphobilinogen. Dieses ist der Grundbaustein des Porphyrinsystems.

Verknüpfung von 4 Molekülen PORPHOBILINOGEN

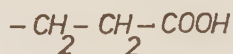
unter NH_3 -Abspaltung (Desaminase)

4 X PORPHOBILINOGEN

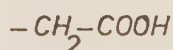


UROPORPHYRINOGEN III

PS = Propionsäurerest



ES = Essigsäurerest



3.3 Kondensation zu Uroporphyrinogen

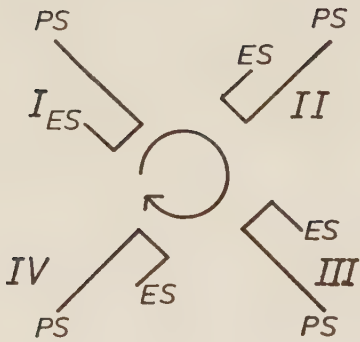
Im folgenden Schritt kondensieren 4 Moleküle Porphobilinogen. Dabei werden 4 Moleküle NH_3 abgespalten.

Als Enzyme wirken eine Desaminase und eine Uroporphyrinogen-Cosynthetase. Es entsteht das Uroporphyrinogen III. Dieses kann zu Uroporphyrin III oxidiert werden.

Uroporphyrin I : pathologisch

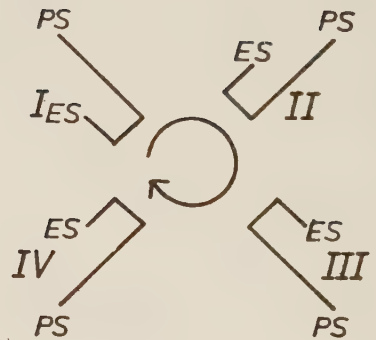
Uroporphyrin III : Substituenten in Stellung 7 und 8
vertauscht

Uroporphyrin I



radiär symmetrisch

Uroporphyrin III



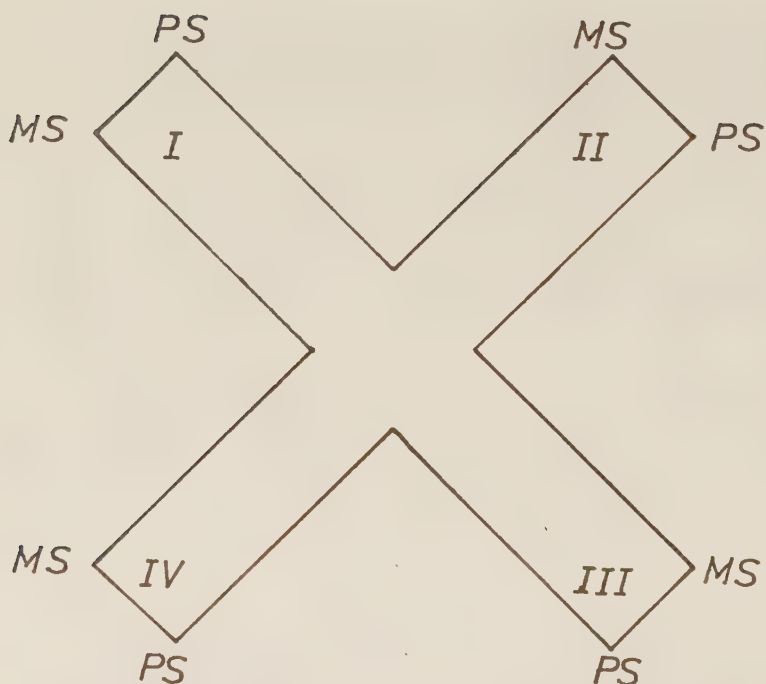
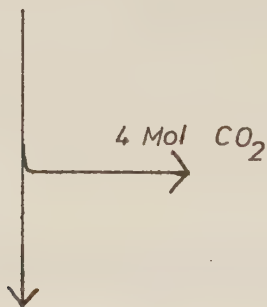
asymmetrisch

3.4 Umbau des Porphyringerüsts

Uroporphyrinogen I und III und die entsprechenden Oxidationsprodukte Uroporphyrin I und III unterscheiden sich durch die Position der Substituenten an Ring IV.

Essigsäure und Propionsäurerest sind an Ring IV bei Typ III gegenüber Typ I vertauscht. Typ I hat eine radiär symmetrische Anordnung der Substituenten. Typ III ist das physiologische Zwischenprodukt der Häm-Synthese.

Uroporphyrinogen III



KOPROPORPHYRINOGEN III

Abspaltung von 4 Mol CO_2 , dabei $\text{ES} \rightarrow \text{MS}$

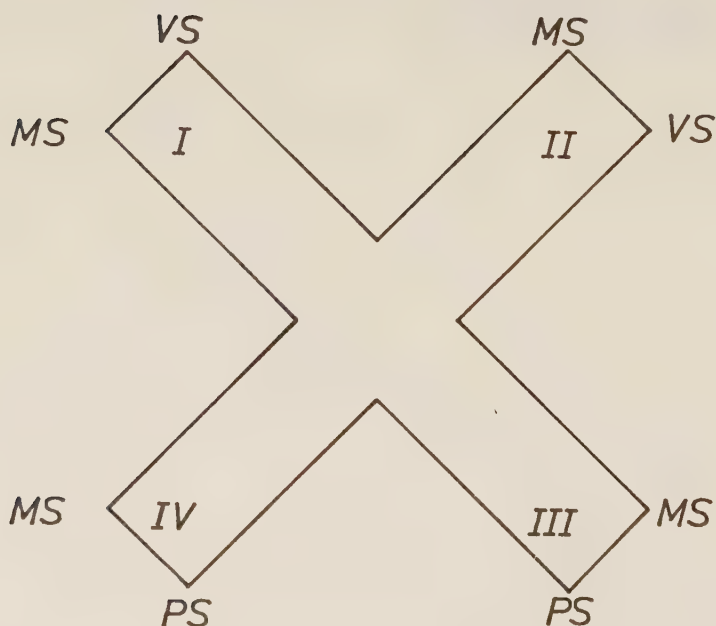
$\text{MS} = \text{Methylrest} \quad -\text{CH}_3$



Durch eine Uroporphyrinogen-Decarboxilase entsteht aus dem Uroporphyrinogen III das Koproporphyrinogen III. Das Oxidationsprodukt des Koproporphyrinogen, das Koproporphyrin, wird in geringen Mengen gebildet und im Kot ausgeschieden.

KOPROPORPHYRINOGEN III

Dehydrierung und Decarboxylierung der Propionsäures Seitenkette an Ring I und II,
dabei $PS \rightarrow VS$

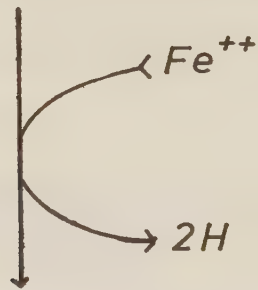


PROTOPORPHYRINOGEN

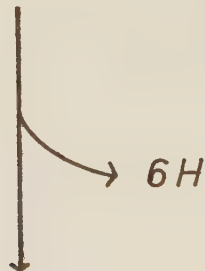
$VS = \text{Vinylrest} \quad -CH = CH_2$

Durch eine Koproporphyrinogen-Oxidase entsteht aus dem Koproporphyrinogen das Protoporphyrinogen. Dabei werden 2 Propionylreste zu Vinylresten oxidiert und decarboxiliert.

PROTOPORPHYRINOGEN



FERROPROTOPORPHYRINOGEN



FERROPROTOPORPHYRIN

=HÄM

3.5 Bildung des Häms

Durch die Ferrochelatase wird Eisen in das Protoporphyrinogen eingebaut. Das Protoporphyrinogen ist im Gegensatz zum Häm kein planes Molekül; dadurch wird der Einbau des Eisens erleichtert. Das Ferroprotoporphyrinogen wird zu Ferroprotoporphyrin=Häm oxidiert.

Schlüsselenzym:

δ -Aminolävulinsäuresynthetase

genetisch kontrolliert

+

allosterisch gehemmt

durch

H Ä M

Das Schlüsselenzym der Häm-Synthese ist die δ -Aminolävulinsäuresynthetase. Sie wird allosterisch durch Häm gehemmt. Außerdem wird die Bildung der δ -Aminolävulinsäuresynthetase in der programmierten Synthese durch Häm beeinflusst.

Häm

(prothetische
Gruppe)

Globin

(Protein)



HÄMOGLOBIN

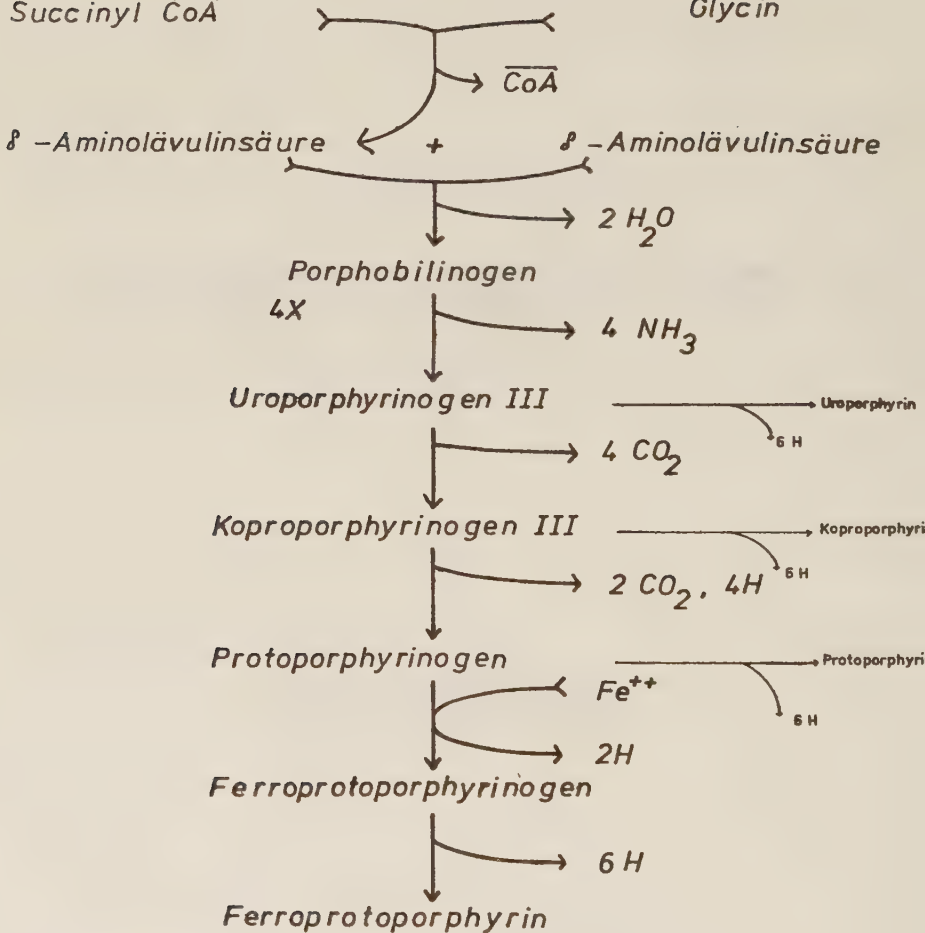
3.6 Bildung des Hämoglobins

Das Häm wird als prosthetische Gruppe einem spezifischen Eiweiß zum Hämoglobin verbunden.

Übersicht:

Succinyl $\overline{\text{CoA}}$

Glycin



Fassen wir zusammen:

Durch Kondensation von Succinyl-CoA und Glycin entsteht über eine Zwischenstufe die δ -Aminolävulinsäure. 2 Moleküle δ -Aminolävulinsäure kondensieren zum Porphobilinogen. 4 Moleküle Porphobilinogen kondensieren zum Uroporphyrinogen III. Durch Oxidationen und Decarboxilierungen werden die Seitenketten verändert. Aus einem Molekül mit 4 Essigsäure- und 4 Propionsäureresten entsteht dabei ein Molekül mit 4 Methylgruppen, 2 Vinylgruppen und 2 Propionylgruppen, das Protoporphyrinogen. Nach Einbau des Eisens als Zentralatom werden die 4 CH-Gruppen, welche die Pyrrolringe verbinden, und 2 NH-Gruppen der Pyrrolringe durch Wasserstoffabspaltung oxidiert, es entsteht das Häm.

Durch Oxidationen entstehen aus Uroporphyrinogen, Koproporphyrinogen und Protoporphyrinogen jeweils direkt Uroporphyrin, Koproporphyrin und Protoporphyrin, die in geringer Menge gebildet und ausgeschieden werden.

Richtige Antworten

1. a d

2. a c d f h

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welches sind die Ausgangsverbindungen für die Häm-Synthese?
 - a) Glycin
 - b) Serin
 - c) Succinat
 - d) Succinyl-CoA
 - e) Pyrimidin

2. Welche der folgenden Verbindungen sind Zwischenprodukte der Häm-Synthese?
 - a) α -Amino- β -Ketoadipinsäure
 - b) α -Ketoglutar säuremialdehyd
 - c) δ -Aminolävulinsäure
 - d) Porphobilinogen
 - e) Uroporphyrinogen I
 - f) Uroporphyrinogen III
 - g) Uroporphyrin III
 - h) Koproporphyrinogen III
 - i) Koproporphyrinogen I
 - j) Koproporphyrin III
 - k) Protoporphyrinogen IX

Richtige Antworten

3. a

4. a

5. b

3. Welche Verbindung entsteht durch die Kondensation von zwei Molekülen δ -Aminolävulinsäure?
- a) Porphobilinogen
 - b) Uroporphyrin I
 - c) Uroporphyrin III
 - d) Uroporphyrinogen I
 - e) Uroporphyrinogen III
4. Welche Reaktion ist die Schlüsselreaktion der Häm-Synthese?
- a) die Bildung der δ -Aminolävulinsäure
 - b) die Bildung des Porphobilinogen
 - c) die Kondensation von vier Pyrrolkernen zu Uroporphyrinogen
5. Wie werden jeweils umgewandelt:
- Uroporphyrinogen zu Uroporphyrin
Koproporphyrinogen zu Koproporphyrin
Protoporphyrinogen zu Protoporphyrin
- a) durch eine Decarboxilierung
 - b) durch eine Dehydrierung
 - c) durch eine Desaminierung

4. Chemie der Hämverbindungen

Hier wird die Bindung des Eisens an das Porphyringerüst als Chelat und dessen Eigenschaften beschrieben.

CHEMIE der HÄMVERBINDUNGEN

Chelat – Bildung

Eisen – Porphyrinbindung

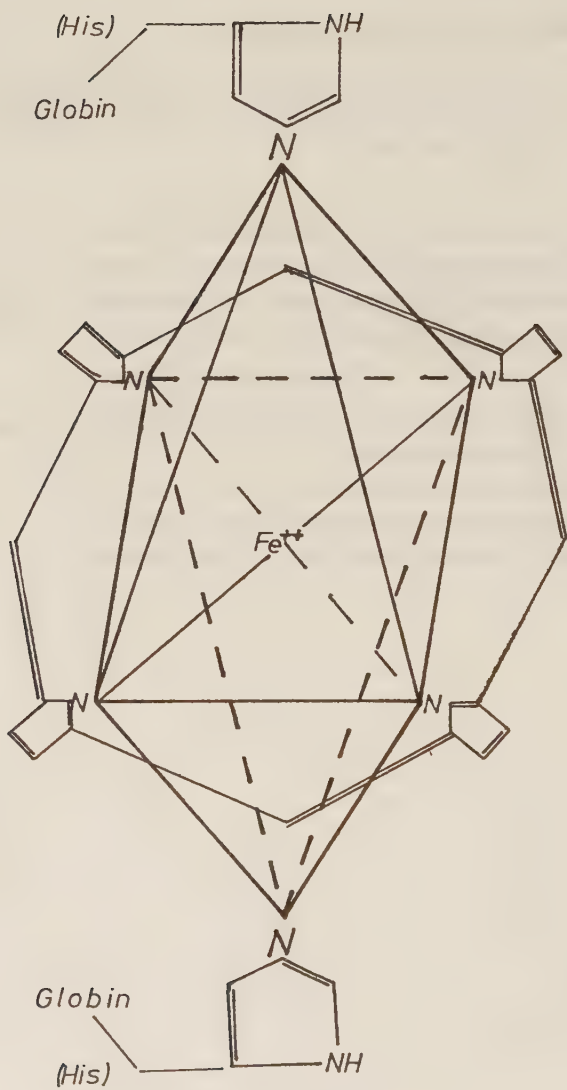
4. Chemie der Hämverbindungen

4.1 Chelat-Bildung

Porphyrine können mit Metallen (Eisen, Magnesium, Zink) Chelate bilden. Darunter ist ein stabiler Komplex von organischen Verbindungen mit Metallen zu verstehen, wobei das Metall durch einen organischen Ring gebunden wird.

Unter den Metall-Porphyrin-Komplexen sind die des Eisens die wichtigsten.

Das Eisen(II)-protoporphyrin ist das Häm, seine Derivate sind Hämoverbindungen. Das Eisen(III)-protoporphyrin heißt Hämin, seine Verbindungen sind die Hämiderivate.



4.2 Eisen-Porphyrinbindung

Die Eisenporphyrinbindung muß man sich beim Häm folgendermaßen vorstellen;

Das Eisen vermag sechs Liganden zu binden. Dabei steht es im Mittelpunkt eines Oktaeders, in dessen Eckpunkten sich die Liganden befinden. Beim Häm liegt das Eisen im Zentrum des in einer Ebene angeordneten Porphinskeletts.

Das Eisen ist mit vier Stickstoffatomen in den Pyrrolringen verbunden. Die Bindungen sind eine Übergangsform zwischen Ionen- und Komplexbindung. Die Funktionen von Haupt- und Nebenvalenz wechseln ständig, so daß es stets zwei Haupt- und zwei Nebenvalenzen gibt.

*Beim HÄM werden in neutraler Lösung
als fünfter und sechster Ligand*

2 WASSERMOLEKÜLE

gebunden

Beim zweiwertigen Eisen ist der Komplex neutral; beim Hämin ist er dagegen insgesamt einwertig positiv.

Als fünfter und sechster Ligand (ober- und unterhalb der Porphyrinebene) werden in den Eisenporphyrinen verschiedene Gruppen gebunden. Beim Häm z.B. in neutraler Lösung stehen an den beiden Plätzen zwei Wassermoleküle.

HÄMOGLOBIN

Funktionen im Organismus

Normale Hämoglobine

Ähnlichkeit der Polypeptidketten

Wertigkeit des Eisens und Besetzung der Koordinationsstellen

5. Hämoglobin

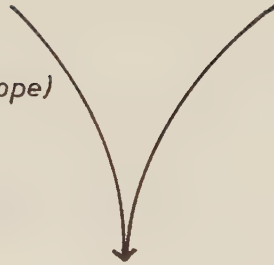
Das Hämoglobin wird beschrieben hinsichtlich seiner Funktion im Organismus, seinem chemischen Aufbau sowie der Wertigkeit des Eisens und Besetzung der Koordinationsstellen.

HÄM

(prosthetische Gruppe)

GLOBIN

(Protein)



HÄMOGLOBIN

Funktion:

- 1) Transport von Sauerstoff innerhalb des Organismus
- 2) Mitwirkung beim CO_2 -Transport
- 3) Regulierung der absoluten Reaktion des Blutes

5. Hämoglobin

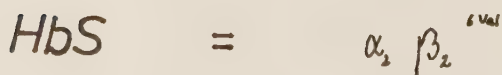
5.1 Funktionen im Organismus

Im Erythrocyten ist das Häm mit einem Proteinteil zum Hämoglobin verbunden. Das Hämoglobin ist für die rote Farbe des Blutes verantwortlich und wird daher auch als Blutfarbstoff bezeichnet. Das Hämoglobin hat drei wesentliche Funktionen im Organismus:

1. Sauerstofftransport
2. Mitwirkung beim Kohlendioxidtransport
3. Regulation des Blut-pH

HÄMOGLOBIN:

4 Polypeptidketten mit 4 Häm-Molekülen



5.2 Normale Hämoglobine des Menschen

Das normale Hämoglobin des Menschen ist aus vier Untereinheiten aufgebaut, von denen je zwei identisch sind. Jede Untereinheit besteht aus einer Polypeptidkette und einem Hämolekül. Die verschiedenen Hämoglobin-Arten unterscheiden sich durch ihren Eiweißanteil. Die Polypeptidketten des normalen Hämoglobins werden in Anlehnung an ihre Ultrastruktur als α - und β -Ketten bezeichnet. Danach lautet die Zusammensetzung des normalen Hämoglobins:

$$\text{HbA} = \alpha_2 \beta_2$$

Entsprechend andere Hämoglobin-Arten:

$$\text{HbF} = \alpha_2 \gamma_2$$

$$\text{HbS} = \alpha_2 \beta_2^{\text{val}}$$

Unterschiede der Peptidketten sind
auf einige Positionen beschränkt

z.B. β -Ketten von

Hämoglobin	VAL · HIS · LEU · THR · PRO · GLU · GLU · LYS ...
Sichelzell-Hb	VAL · HIS · LEU · THR · PRO · VAL · GLU · LYS ...

5.3 Ähnlichkeit der Polypeptidketten

Die verschiedenen Polypeptidketten sind untereinander sehr ähnlich, sie unterscheiden sich nur in wenigen Aminosäuren. Als Beispiel seien die β -Ket-ten von normalem Hämoglobin (HbA)- und Hämoglobin der Sichelzellanämie gegenüber gestellt. Sie unterscheiden sich nur dadurch, daß als sechste Aminosäure statt der Glutaminsäure im HbA im Sichelzell-Hämoglobin das Valin eingebaut ist.

Richtige Antworten

1. a c e

2. c

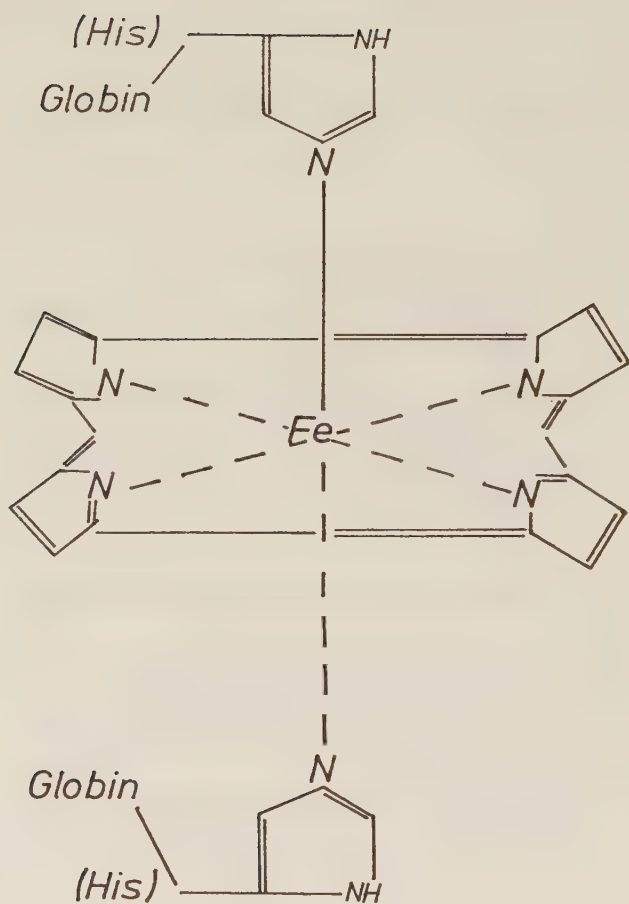
3. d

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welche Aufgaben hat das Hämoglobin?
 - a) Sauerstofftransport
 - b) Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes
 - c) Mitwirkung beim Kohlendioxidtransport
 - d) Bindung von Kohlenmonoxid
 - e) Regulierung der absoluten Reaktion des Blutes

2. Wie wird Sauerstoff an das Hämoglobin gebunden?
 - a) durch Elektronenabgabe an das Eisen
 - b) an NH_2 -Gruppen des Eiweißanteils
 - c) an die sechste Koordinationsstelle des Porphyrineisens
 - d) an die sechste Koordinationsstelle von komplex an das Globin gebundenem Eisen

3. Die verschiedenen Hämoglobine des Menschen unterscheiden sich durch:
 - a) die Chemie des Porphyrinringes
 - b) die chemische Natur des Zentralatoms
 - c) die Konformation des Globinanteils
 - d) die Aminosäuresequenz des Globinanteils



HÄMOGLOBIN

5.4 Wertigkeit des Eisens und Besetzung der Koordinationsstellen

Im Häm ist zweiwertiges Eisen gebunden. Es hat die Koordinationszahl 6.

Vier Koordinationsstellen des Eisens sind durch vier Pyrrolstickstoffatome belegt. Durch zwei weitere Koordinationsstellen des Eisens ist das Häm mit einem Eiweißanteil zum Hämoglobin verbunden. Diese Bindung erfolgt durch zwei Histidinmoleküle des Globins oberhalb und unterhalb der Ringebene.

Dies war bereits in dem Oktaedermodell der Koordinationsstellen von Eisen angedeutet worden.

SAUERSTOFF TRANSPORT

Verbindung des Hämoglobin-Moleküls mit Sauerstoff

Bindung des Sauerstoffs an die sechste Koordinationsstelle

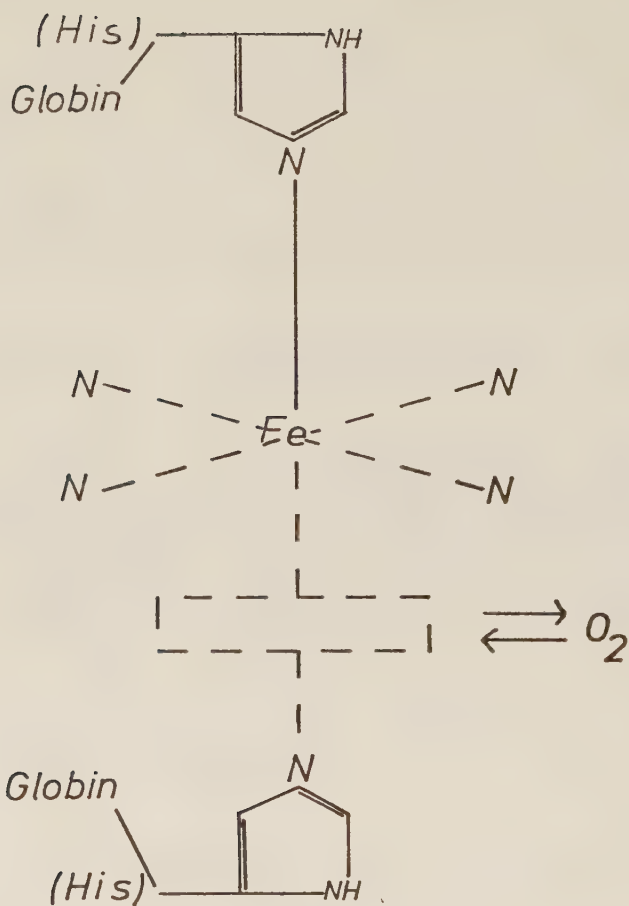
Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins gegenüber der des Myoglobins

Sauerstoffpartialdruck in Lunge und Gewebe

Verschiedene Hämoglobinarten

6. Sauerstofftransport

Das folgende Kapitel beschreibt die Anlagerung des Sauerstoffs an das Hämoglobin-Molekül. Außerdem werden die Sauerstoffbindungskurven von Hämoglobin und Myoglobin verglichen. Sauerstoffpartialdruck in Lunge und Gewebe und die verschiedenen Hämoglobinarten schließen das Kapitel ab.



HÄMOGLOBIN

6. Sauerstofftransport

6.1 Verbindung des Hämoglobin-Moleküls mit Sauerstoff

Zum Sauerstofftransport verbindet sich das Hämoglobin-Molekül reversibel mit Sauerstoff. Dieser tritt an die sechste Koordinationsstelle des Eisens.

Dadurch wird eine Bindung zu einem Histidinrest gelöst. Die Ultrastruktur des Hämoglobins ändert sich dadurch etwas. Die Wertigkeit des Eisens wird durch die Art der Sauerstoffbindung nicht geändert, es bleibt physiologisch stets zweiwertig.

Diese Strukturänderung bei Oxidation und Reduktion läßt sich im Elektronen-Mikroskop sichtbar machen, "das Molekül atmet."

Molekularer Sauerstoff wird reversibel an die sechste Koordinationsstelle des Eisens gebunden

Das Eisen bleibt beim Sauerstofftransport immer 2-wertig

6.2 Bindung des Sauerstoffs an die sechste Koordinationsstelle

Die Bindung des Sauerstoffs an die sechste Koordinationsstelle des Eisens kann man sich folgendermaßen vorstellen:

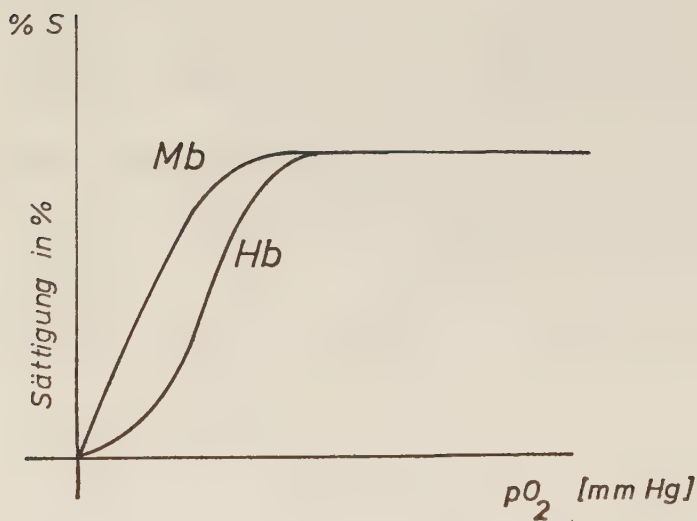
Der Abstand der beiden Imidazolringe vom Eisen ist im Hämoglobin nicht gleich groß. Einer der Imidazolreste ist durch die räumliche Struktur der Peptidkette etwas weiter vom Eisen entfernt. Die Anziehung dieses Imidazolrestes durch das Eisen bewirkt offenbar eine Verbiegung eines Teiles der Peptidkette, so daß die Eiweißklammer wie eine gespannte Feder wirkt. Das Sauerstoff-Molekül kann nun zwischen das Eisen und das weiter entfernte Imidazol treten. Bei niedriger Sauerstoffspannung dissoziiert der Sauerstoff wieder ab und es entsteht das sauerstofffreie Hämoglobin.

Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration
bewirkt Abnahme der Affinität des Hämoglobins
zum Sauerstoff

HbO_2 ist eine stärkere Säure als Hb

Wenn bei Sauerstoffabgabe des Hämoglobins der Imidazolstickstoff freigelegt wird, dann ist das Hämoglobin in der Lage, ein Proton zu binden. Das heißt, das Oxihämoglobin ist eine stärkere Säure als das Hämoglobin. Umgekehrt verschiebt eine Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration die Sauerstoffbindung des Hämoglobins. Die saure Reaktion im Gewebe begünstigt somit die Sauerstoffabgabe.

Sauerstoffbindung

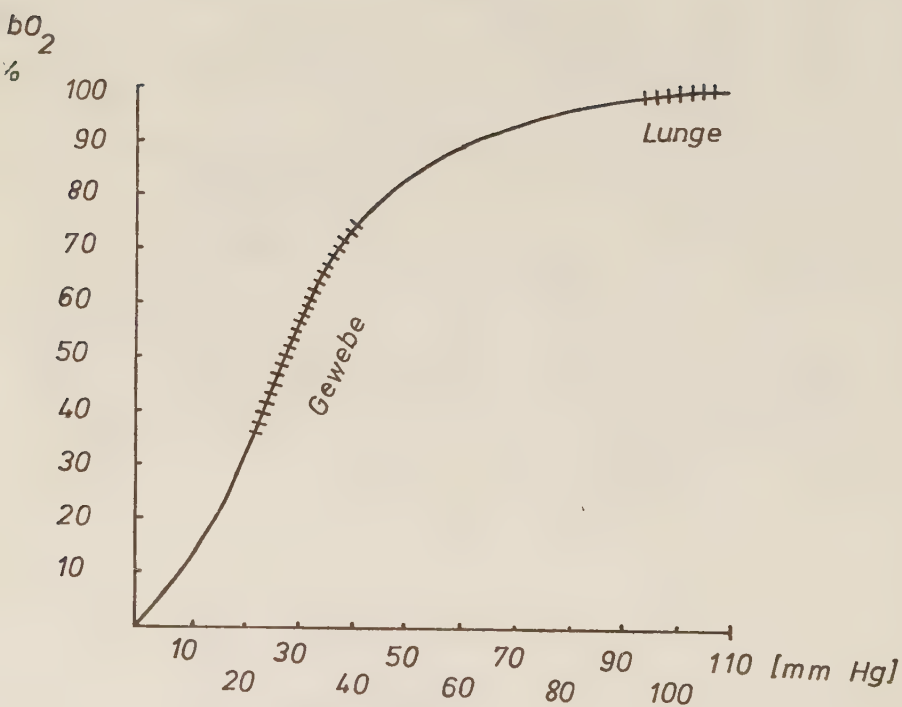


Mb = Myoglobin

Hb = Hämoglobin

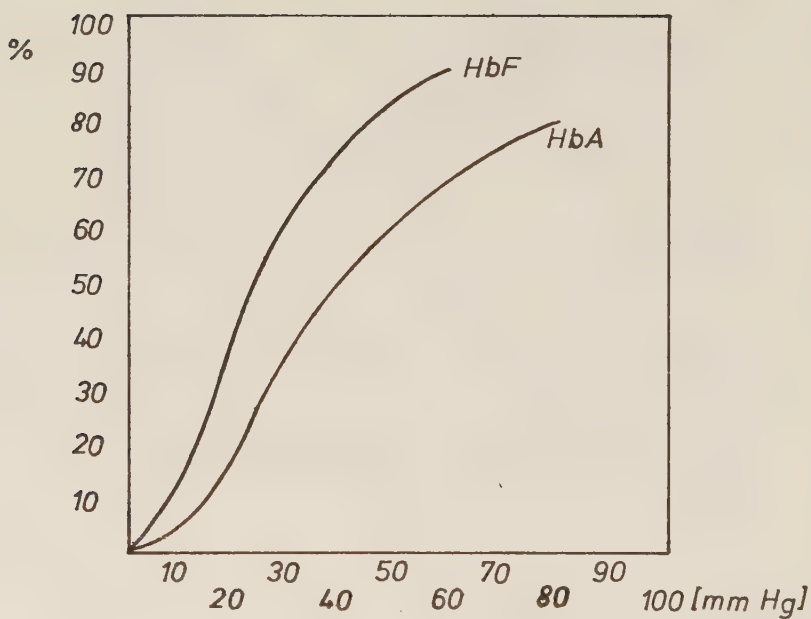
6.3 Sauerstoffbindungskurven des Hämoglobins und des Myoglobins

Das Hämoglobin wird bei allen höheren Organismen zum Transport von Sauerstoff im Blut benötigt. Beim Menschen wird nur ca. 1% des benötigten Sauerstoffs als freies Gas gelöst transportiert; der Rest wird an Hämoglobin gebunden. Für die Sauerstoffbindungskurve würde man eine exponentielle Kurve erwarten. Dem entspricht die Sauerstoffbindungskurve des Myoglobins. Die Bindungskurve des Hämoglobins hat jedoch einen sigmoiden Verlauf. Dies ist bedingt durch koordinative Effekte des aus vier Untereinheiten aufgebauten Moleküls. Das Myoglobin in der Muskulatur besteht nur aus einer Polypeptidkette mit einem Häm-Molekül. Dies zeigt sich auch in der Sauerstoffbindungskurve.



6.4 Sauerstoffpartialdruck in Lunge und Gewebe

Die Menge des gebundenen Sauerstoffs, damit das Verhältnis von HbO_2 zu Hb, ist von der Sauerstoffkonzentration abhängig. Die Sauerstoffkonzentration ist proportional dem Sauerstoffpartialdruck. So ist beim Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen das Hämoglobin fast vollständig mit Sauerstoff gesättigt, während im Gewebe mit niedrigerem Sauerstoffpartialdruck ein großer Teil des Sauerstoffs wieder abgegeben werden kann. Bei dem in der Lunge herrschenden hohen Sauerstoffpartialdruck verbindet sich Hämoglobin nahezu vollständig mit Sauerstoff; es ist zu ca. 100% mit Sauerstoff gesättigt. Bei dem Sauerstoffpartialdruck des Gewebes dissoziiert die Hämoglobin-Sauerstoffbindung, Sauerstoff wird abgegeben.



O_2 -Dissoziationskurve des Blutes von
HbF und HbA

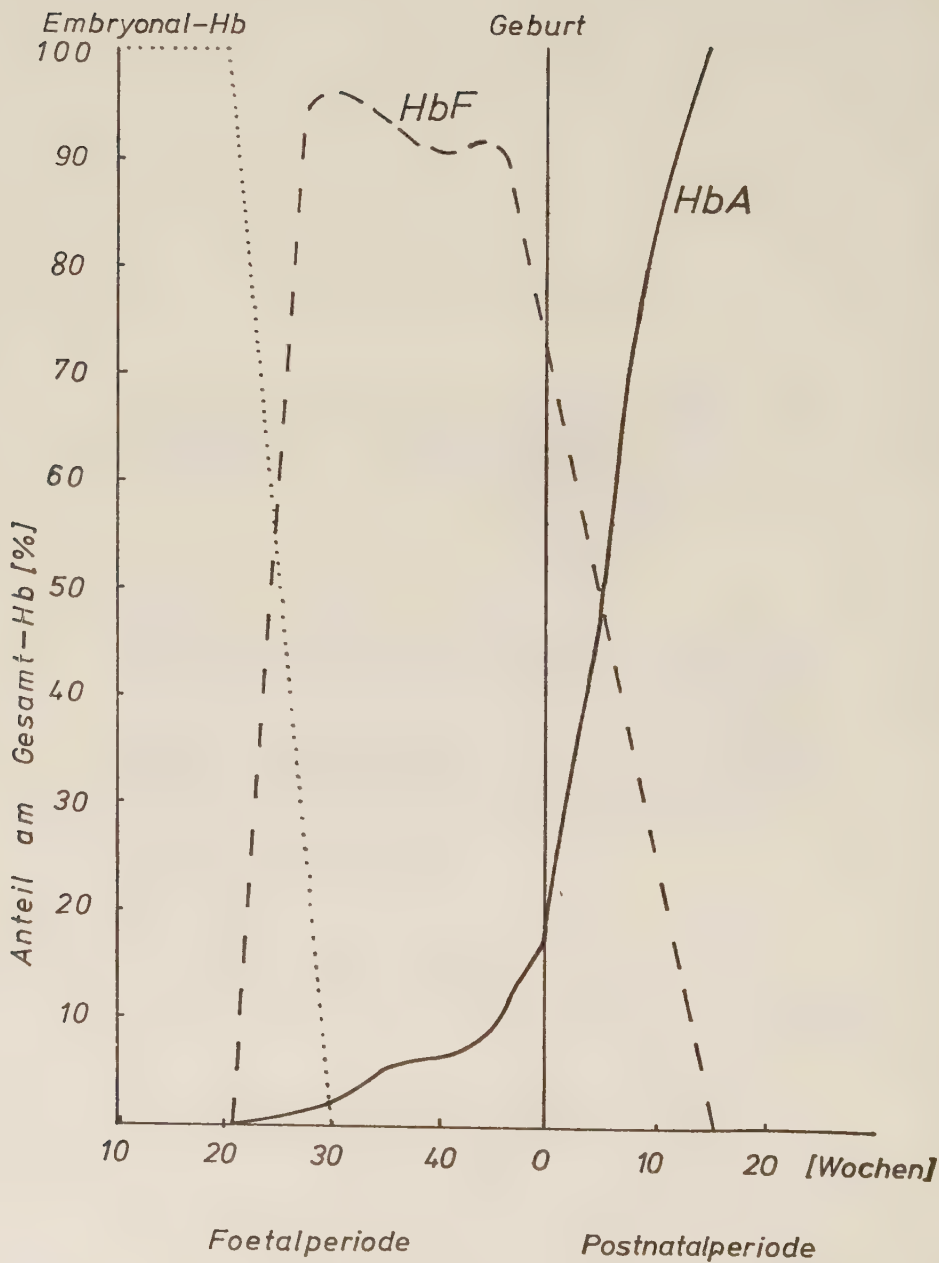
6.5 Verschiedene Hämoglobinarten

Physiologisch wichtig für den Säugetierorganismus ist das HbF, das foetale Hämoglobin. Es unterscheidet sich vom normalen Hämoglobin des Erwachsenen durch den Eiweißanteil,



Das foetale Hämoglobin hat eine andere Sauerstoffbindungskurve als das HbA. HbF ist schon bei niedrigeren Sauerstoffpartialdrücken mit Sauerstoff gesättigt als HbA.

Dadurch ist der Foet an die Sauerstoffpartialdrücke des Plazenta-Kreislaufs angepaßt.



Eine weitere Hämoglobinart, das embryonale Hämoglobin, tritt in der ersten Zeit der Keimentwicklung auf. Nach der Geburt sistiert die Bildung von HbF fast völlig und dieses wird nach drei-vier Monaten vom Hämoglobin des Erwachsenen ersetzt. Ist das nicht der Fall, so kommt es zur Thalassämie. Bei dieser Krankheit enthält das Blut des Erwachsenen einen erheblichen Anteil HbF. Bei der Thalassaemia minor ca. 10%, bei der Thalassaemia major zwischen ca. 30% und 90%. Dadurch ist die Sauerstoffversorgung des Gewebes gestört, da bei physiologischem Sauerstoffpartialdruck des Gewebes keine nennenswerte Dissoziation des HbO_2 eintritt.

Richtige Antworten

1. A: a d
 B: b c

2. b

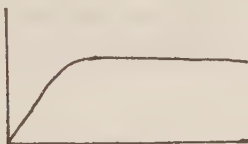
Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Ordnen Sie folgende Eigenschaften dem Hämoglobin und dem Myoglobin zu:

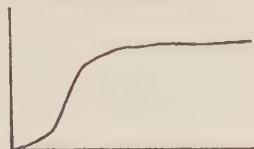
A Hämoglobin

B Myoglobin

- a) besteht aus vier Untereinheiten
- b) besteht aus einem Porphyrinring mit einer Peptidkette
- c) hat etwa folgende Sauerstoffbindungskurve



- d) hat etwa folgende Sauerstoffbindungskurve



2. Wodurch unterscheiden sich HbF und HbA?

- a) HbA hat eine stärkere Affinität zu Sauerstoff als HbF
- b) HbA hat eine geringere Affinität zu Sauerstoff als HbF
- c) HbA ist bei niedrigerem Sauerstoffpartialdruck gesättigt als HbF

Richtige Antworten

3. b c

4. a c

3. Welche Behauptungen über den Sauerstofftransport treffen zu?

- a) beim Sauerstofftransport tritt ein Valenzwechsel des Eisens ein
- b) Sauerstoff wird zwischen dem Porphyrinring und einem Histidin des Globinanteils gebunden
- c) die Bindung des Sauerstoffs an Hämoglobin hängt von dem Sauerstoffpartialdruck ab
- d) die Bindung des Sauerstoffs an Hämoglobin ist von dem Sauerstoffpartialdruck unabhängig

4. Welche Behauptungen treffen zu?

- a) oxigeniertes Hämoglobin ist eine stärkere Säure als desoxigeniertes
- b) desoxigeniertes Hämoglobin ist eine stärkere Säure als oxigeniertes
- c) die Sauerstoffbindung des Hämoglobins wird durch eine Erniedrigung des pH gehemmt
- d) die Sauerstoffbindung des Hämoglobins wird durch eine Erniedrigung des pH begünstigt

KOHLENDIOXIDTRANSPORT

Transportformen

Kohlendioxidtransport im Blut

Carbaminohämoglobin

Kohlenoxidhämoglobin

Methämoglobin

7. Kohlendioxidtransport

Das 7. Kapitel stellt verschiedene Kohlendioxidverbindungen beim Transport im Blut dar; auch das Verhalten von Kohlenoxidhämoglobin und Methämoglobin im Organismus.

CO_2 -Transport:

- 1) als Bicarbonat
- 2) Carbamino-Hb
- 3) frei gelöst

7. Kohlendioxidtransport

7.1 Transportformen

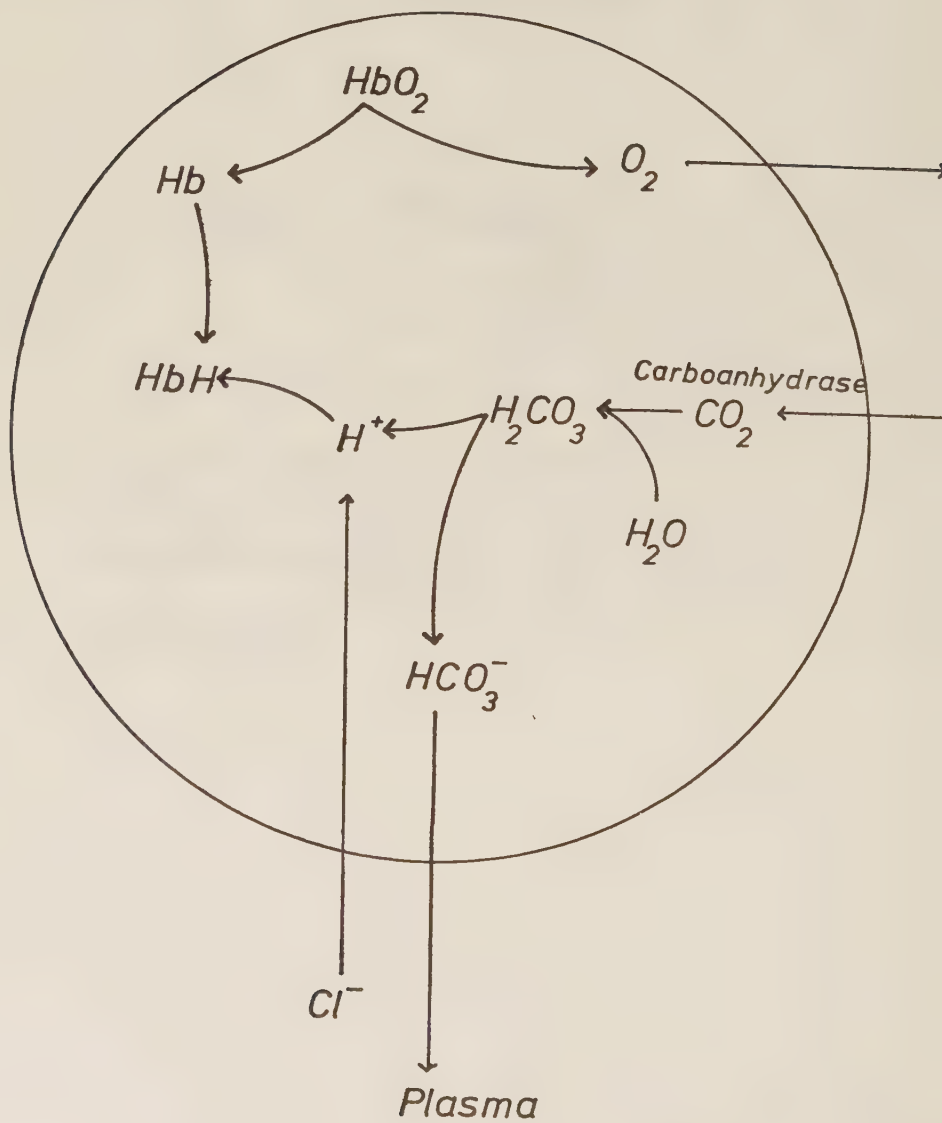
Für den Kohlendioxidtransport gibt es drei wesentliche Mechanismen:

1. Transport als Bicarbonat im Plasma
2. Gebunden als Carbamino-Hämoglobin
3. Frei gelöst im Plasma

Die quantitativ wichtigste Transportform ist die als Bicarbonat.

Ca. 10% des transportierten Kohlendioxid wird als freies im Plasma gelöstes Gas transportiert. Dieser Prozentsatz ist höher als der Anteil des gasförmig transportierten Sauerstoffs, da Kohlendioxid erheblich besser in Wasser löslich ist.

CO_2 -Transport im Blut



7.2 Kohlendioxidtransport im Blut

Kohlendioxid diffundiert in den Erythrocyten. Durch die Wirkung der Carboanhydrase verbindet es sich dort mit H_2O zu H_2CO_3 , welches schnell zu einem Proton und einem Bicarbonation dissoziiert. Nachdem das HbO_2 im Kapillarbereich seinen Sauerstoff abgegeben hat, ist es als schwächere Säure in der Lage, ein Proton zu binden und zu transportieren.

Das Bicarbonation wird im Austausch gegen ein Chloridion aus dem Erythrocyten an das Plasma abgegeben. Die geschilderten Vorgänge verlaufen in der Lunge in umgekehrter Richtung.

Die Bindung des *Kohlendioxids* erfolgt nicht an
das Eisen, sondern an freie *Aminogruppen* des

GLOBINS

7.3 Carbaminohämoglobin

Auch Kohlendioxid kann an das Hämoglobin gebunden und so im Blut transportiert werden. Auf diesem Wege werden etwa 10 bis 20% des Kohlendioxids transportiert. Allerdings erfolgt die Bindung des Kohlendioxids nicht wie beim Sauerstoff an das Eisen des Häms, sondern an freie Aminogruppen des Globins. Diese Bindung ist nicht nur vom Kohlendioxiddruck abhängig, sondern in viel stärkerem Maße vom Sauerstoffdruck. Kohlensäure kann nämlich stärker von reduziertem als von oxidiertem Hämoglobin gebunden werden.

Richtige Antworten

1. a c e

2. e

3. c

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. In welcher Form wird Kohlendioxid im Blut transportiert?
 - a) als gelöstes Gas
 - b) an die sechste Koordinationsstelle des Eisens gebunden
 - c) an den Eiweißanteil des Hämoglobins gebunden
 - d) als Bicarbonat im Erythrocyten
 - e) als Bicarbonat im Plasma

2. Durch welche der vorher genannten Transportformen wird am meisten Kohlendioxid transportiert?
 - a) als gelöstes Gas
 - b) an die sechste Koordinationsstelle des Eisens gebunden
 - c) an den Eiweißanteil des Hämoglobins gebunden
 - d) als Bicarbonat im Erythrocyten
 - e) als Bicarbonat im Plasma

3. Welches Enzym ist für den Transport des Kohlendioxids im Blut wichtig?
 - a) Ferrochelataase
 - b) Met-Hämoglobin-Reduktase
 - c) Carboanhydratase

Die Bindung des Kohlenmonoxids
an Hämoglobin ist

rund 325 X kräftiger

als die des Sauerstoffs an
Hämoglobin

7.4 Kohlenoxidhämoglobin (Hb-CO)

Das Hämoglobin kann statt des Sauerstoffs Kohlenmonoxid binden. Die Bindung des Kohlenmonoxids an Hämoglobin ist rund 325 mal stärker als die des Sauerstoffs an Hämoglobin. Daher ist schon die Hälfte des Hämoglobins in Hb-CO umgewandelt, wenn die Kohlenmonoxid-Konzentration in der Atemluft nur 0,07 Vol % beträgt. Dieses Hb-CO fällt für den Sauerstofftransport aus.

Hb- CO

fällt für den Sauerstofftransport aus

So kommt es, daß schon kleinste Mengen an CO schwere Vergiftungen hervorrufen. Hb-CO fällt für den Sauerstofftransport aus. Die Hb-CO-Bindung ist reversibel. Durch reichliche Sauerstoffzufuhr kann sie rückgängig gemacht werden.

Met – Hb

enthält 3 – wertiges Eisen. Es kann keinen molekularen Sauerstoff binden und geht für den Transport verloren!

7.5 Methämoglobin (Met-Hb)

Wird das Eisen des Hämoglobin-Moleküls vom Fe^{++} zum Fe^{+++} oxidiert, so entsteht das Methämoglobin oder Hämoglobin. Es kann keinen Sauerstoff binden und steht somit für den Sauerstofftransport nicht zur Verfügung. Diese Oxidation kann auch durch starke Oxidationsmittel bewirkt werden, z.B. auch durch Nitrit (in Fleischwaren als Farbkonservierungsmittel zugesetzt) und Pharmaka (Anilinderivate, Nitrobenzol).

Met-Hb Anteil in den Erythrocyten: 0,5 – 2%

Met-Hb-Reduktasen halten den Anteil niedrig

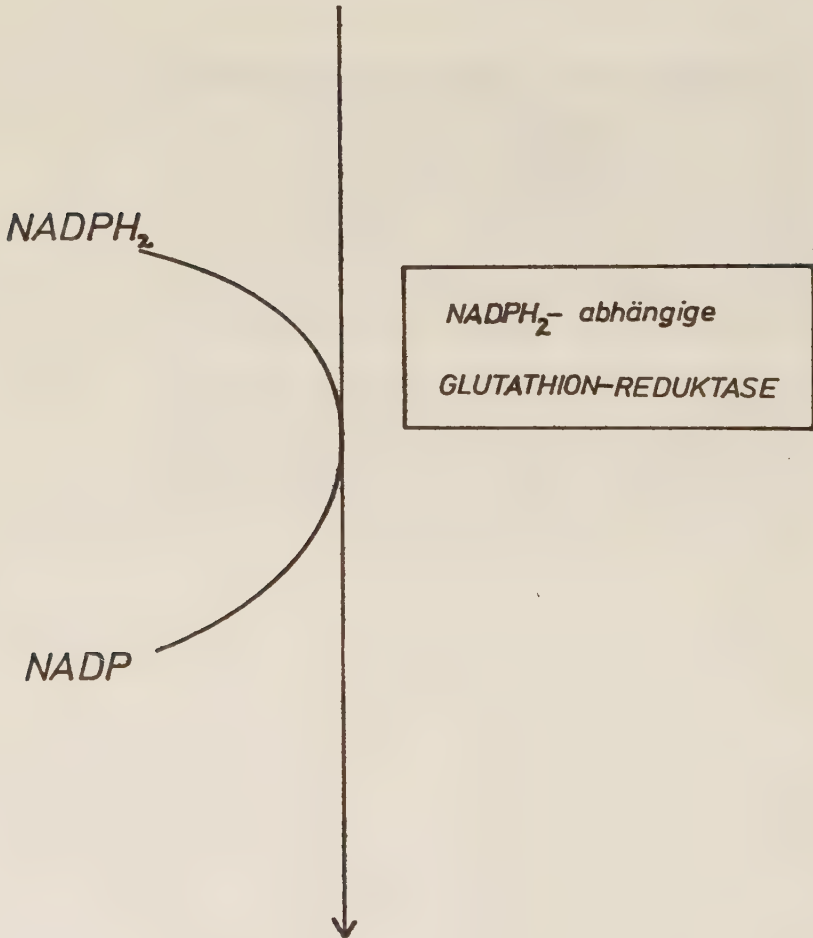
M e t h ä m o g l o b i n ä m i e

tritt bei bestimmten Vergiftungen auf

In den Erythrocyten beträgt der physiologische Anteil des Methämoglobins ca. 0,5-2%. Spontan entstehen ständig geringe Mengen Met-Hb. Durch eine Methämoglobin-Reduktase wird es zu Hämoglobin reduziert, das Coenzym dazu ist das NADPH_2 . Dieses übernimmt den Wasserstoff aus dem Pentosephosphatcyclus. Dessen Enzyme liegen im Erythrocyten in besonders hoher Aktivität vor.

Bei der angeborenen Methämoglobinämie ist dieser Mechanismus gestört. Bei Vergiftungen mit Chlorat, nitrosen Gasen, Nitrobenzol u.a., nimmt der Met-Hb-Gehalt im Blut stark zu; es kommt zur Methämoglobinämie.

Glutathion(disulfid)



2 *Glutathion (reduziert)*

7.5 1 Glutathion

Auch für die Reduktion des Glutathion im Erythrocyten ist das im Pentosephosphatcyclus entstehende NADPH_2 notwendig.

Das Glutathion, ein Tripeptid, liegt reduziert als Thioalkohol mit Sulfhydrylgruppe (SH), oxidiert als Disulfid vor. Die Konzentration im Erythrocyten beträgt 2-3 mmol/l. Vorwiegend in reduzierter Form, dient es der Stabilisierung und dem Schutz SH-gruppenhaltiger Enzyme (Hexokinase, Glucose-6-(P)-Dehydrogenase, Glutathion-Reduktase), welche für den Erythrocytenwechsel von größter Bedeutung sind.

Bei

GLUTATHION – REDUCTASE Mangel

erhöhte Empfindlichkeit der Ery-

throcyten bis zur hämolytischen

Krise

Besteht ein Mangel an Glutathion-Reduktase und an NADPH_2 , so ist der Gehalt an reduziertem Glutathion im Erythrocyten herabgesetzt. Als Folge tritt eine Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimitteln, z.B. Antimalariamitteln, oder Nahrungsstoffen auf. In solchen Fällen kommt es zu hämolytischen Krisen.

Richtige Antworten

1. a d

2. a

3. a d

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welche Behauptungen über die Kohlenmonoxidbindung von Hämoglobin treffen zu?
 - a) Kohlenmonoxid wird reversibel an Stelle des Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden
 - b) Kohlenmonoxid wird irreversibel an Stelle des Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden
 - c) Kohlenmonoxid wird zusammen mit Sauerstoff reversibel an Hämoglobin gebunden
 - d) die Affinität von Hämoglobin zu Kohlenmonoxid ist höher als die zu Sauerstoff

2. Wie kann Kohlenmonoxid vom Hämoglobin gelöst werden?
 - a) durch Verdrängung mit hohem Sauerstoffpartialdruck
 - b) durch Umwandlung von Hämoglobin in Met-Hämoglobin
 - c) durch Aktivierung der Carboanhydratase

3. Wie entsteht Met-Hämoglobin aus Hämoglobin?
 - a) durch Oxidation des Eisens
 - b) durch Reduktion des Eisens
 - c) durch Oxidation des Pyrrolkernes
 - d) durch Arzneimittelintoxikation

Richtige Antworten

4. b

5. c

4. Welche Funktion hat das Met-Hämoglobin?
 - a) Met-Hämoglobin ist die Sauerstoffreserve des Blutes
 - b) Met-Hämoglobin fällt für den Sauerstofftransport im Blut aus
 - c) Met-Hämoglobin ist Elektronenüberträger in der Atmungskette

5. Welche Behauptungen treffen zu?
 - a) Met-Hämoglobin wird spontan zu Hämoglobin reduziert
 - b) Met-Hämoglobin wird in den Urin ausgeschieden
 - c) Met-Hämoglobin wird durch die Met-Hämoglobin-Reduktase reduziert
 - d) Met-Hämoglobin kommt physiologisch im menschlichen Organismus nicht vor

EIGENSCHAFTEN der HÄMOGLOBINE

Spektrale Eigenschaften von Hämoglobinderivaten

Unterschiedliche Absorptionsspektren von

HbO₂ und HbCO

8. Eigenschaften der Hämoglobine

Verschiedene Absorptionsbanden im Spektrum dienen dem Nachweis von Hämoglobinderivaten.

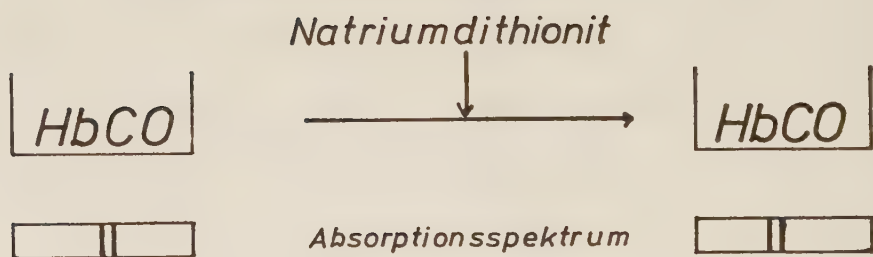
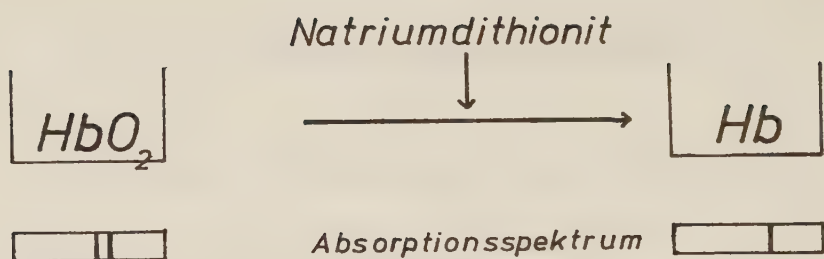
Hämoglobinderivate	Wellenlänge [nm]			
Hämoglobin [dunkelrot]	554			
HbO ₂ [kirschrot]	578	540		
Hb-CO [kirschrot]	570	538		
Met-Hb (sauer) } } [braun]	637	502	548	504
Met-Hb (alk) }	603	578	540	

8. Eigenschaften der Hämoglobine

8.1 Spektrale Eigenschaften der Hämoglobine

Die einzelnen Hämoglobinderivate haben im sichtbaren Bereich des Spektrums typische Absorptionsbanden.

Durch die Unterschiede bei den einzelnen Formen wechselt die Farbe. Eindeutiger zu beurteilen ist jedoch die Veränderung des Absorptionsspektrums.



8.2 Unterschiedliche Absorptionsspektren von HbO_2 und HbCO

Durch das Absorptionsspektrum sind HbO_2 und HbCO nur schwer zu unterscheiden.

Verbessert wird die Unterscheidungsmöglichkeit, wenn man versucht HbO_2 bzw. HbCO zu reduzieren. Gibt man zu jeder Probe Natriumdithionit, dann wird HbO_2 reduziert; statt zwei Banden (578 und 540nm) erscheint jetzt eine Bande (554). HbCO läßt sich nicht reduzieren.

Die Art des gebildeten Hämoglobins hängt vom
Aufbau und der Zahl der Amino-
säurenketten ab

9. Globinsynthese

Die Bildung des Häms wurde schon geschildert. Bei der Bildung des Globins ist die Sequenz der Aminosäuren durch die programmierte Synthese genau festgelegt. Ändert sich die Sequenz, so kann es zur Bildung eines pathologischen Hämoglobins kommen. Beim Menschen besteht das Hämoglobin aus vier Unter-einheiten, zwei α -Ketten und zwei β -Ketten mit zusammen vier Hämgruppen. Die α -Kette enthält 141 Aminosäuren, die β -Kette 146 Aminosäuren.

Bei der Globin-Synthese ist die Aminosäuresequenz durch die m-RNS festgelegt.

Der Aufbau der Polypeptidketten ist im

genetischen CODE

fixiert

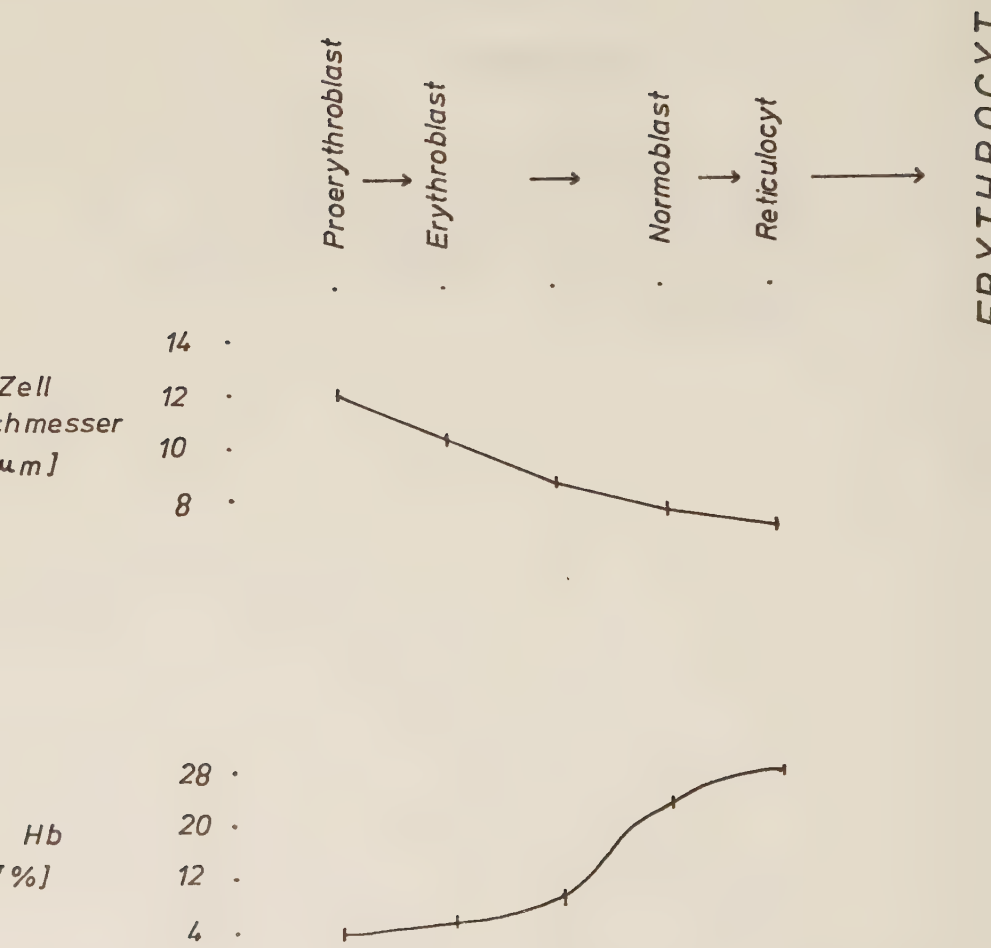
Das Protein Globin ist sehr spezifisch. Es gibt eine Artspezifität, eine Altersspezifität und eine Spezifität, die mit dem Auftreten von Hämoglobin mit pathologischen Erscheinungen einhergeht. Worauf nach der Geburt der Wechsel von foetalem Hämoglobin zum Erwachsenen-Hämoglobin zurückzuführen ist, ist im einzelnen noch nicht geklärt.

ERYTHROPOESE

10. Erythropoese

Die Erythropoese nimmt ihren Ausgang von einer kernhaltigen Zelle und führt über verschiedene Zellstadien zum roten Blutkörperchen. Dabei ändern sich Zellvolumen, RNS-Gehalt sowie der Hämoglobinanteil.

ERYTHROPOESE



Reifung und Differenzierung des Erythrocyten

10. Erythropoese

Die roten Blutkörperchen werden beim Erwachsenen ausschließlich im roten Knochenmark gebildet. Aus kernhaltigen Zellen entstehen Proerythroblast, basophiler Erythroblast, Normoblast und schließlich der Reticulocyt, welcher als letzte Vorstufe des Erythrocyten gilt. Dabei nehmen Zellvolumen und RNS-Gehalt ab, der Hämoglobingehalt dagegen zu.

Im RETICULOCYTEN sind RIBOSOMEN und

m — RNS als feines Netzwerk anfärbbar

Durch Kernverlust gehen aus den Normoblasten die Reticulocyten hervor. Im Gegensatz zu den Erythrocyten haben die Reticulocyten viele Mitochondrien und dadurch einen aeroben Stoffwechsel. Die Reticulocyten sind die Entwicklungsstufe mit der stärksten Hämoglobinsynthese. Daher sind sie reich an m-RNS und Ribosomen. M-RNS und Ribosomen lassen sich als feines Netzwerk anfärben, woher sich die Bezeichnung Reticulocyt ableitet.

Das Hormon *ERYTHROPOETIN* stimuliert wahrscheinlich die *REGENERATION* der roten Blutkörperchen

Die Umwandlung vom Reticulocyt zum Erythrocyt geschieht in 1-3 Tagen. Ribosomen und Mitochondrien werden aufgelöst, wobei Hämoglobinsynthese und aerober Stoffwechsel im Erythrocyten stark abnehmen.

Die Regeneration und der Zerfall der roten Blutkörperchen sind aufeinander abgestimmt. Man nimmt an, daß die Bildung durch ein in der Niere gebildetes Hormon, das Erythropoetin gesteuert wird. Die Lebensdauer der Erythrocyten beträgt rund 120 Tage. Annähernd 200 Milliarden verlassen täglich das Knochenmark.

Richtige Antworten

1. a

2. d

3. a2 e4
b1 b2

Versuchen Sie die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Die Hämoglobin-Synthese findet im wesentlichen statt in:
 - a) Proerythroblasten
 - b) Normoblasten
 - c) Reticulocyten
 - d) reifen Erythrocyten

2. Die normale Lebensdauer eines Erythrocyten beträgt etwa:
 - a) 12 Stunden
 - b) 1 Tag
 - c) 10-12 Tage
 - d) 120 Tage
 - e) 2-3 Jahre

3. Welche der folgenden Stadien der Erythropoese enthalten
 - a) Mitochondrien
 - a1) Hämogloblast
 - a2) Makroblast
 - a3) Erythrocyt
 - a4) Erythroblast
 - b) Zellkerne
 - b1) Hämogloblast
 - b2) Proerythroblast
 - b3) Normoblast
 - b4) Makroblast

L I T E R A T U R

Die Abbildung Seite 7 entnahm ich:

S.M. RAPOPORT, Medizinische Biochemie, 5. Auflage
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969, Seite 927

Das Schema Seite 20 entnahm ich:

P.KARLSON, Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 6. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972, Seite 153

Das Schema Seite 21 entnahm ich:

P.KARLSON, Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 6. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972, Seite 153

Die Abbildung Seite 41 entnahm ich:

E.BUDDECKE, Grundriß der Biochemie, Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften, 2. Auflage, W. de Gruyter und Co., Berlin 1971, Seite 233

Die Abbildung Seite 46 entnahm ich:

REIN-SCHNEIDER, Physiologie des Menschen, 15. Auflage
Springer Verlag 1966, Seite 38

Die Abbildung Seite 47 entnahm ich:

REIN-SCHNEIDER, Physiologie des Menschen, 15. Auflage
Springer Verlag 1966, Seite 41

Die Abbildung Seite 49 entnahm ich:

S.M. RAPOPORT, Medizinische Biochemie, 5. Auflage
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969, Seite 471

Die Abbildung Seite 61 entnahm ich:

E.BUDECKE, Grundriß der Biochemie, Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften, 2.Auflage, W.de Gruyter und Co., Berlin 1972, Seite 394

Die Abbildung Seite 71 entnahm ich:

S.M.RAPOPORT, Medizinische Biochemie, 5.Auflage VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969, Seite 615

E.BUDECKE, Grundriß der Biochemie, Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften, 2.Auflage, W.de Gruyter und Co., Berlin 1973

P.KARLSON, Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 8.Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972

S.M.RAPOPORT, Medizinische Biochemie, 5.Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969

F.LEUTHARDT, Lehrbuch der Physiologischen Chemie 15.Auflage, W.de Gruyter und Co., Berlin 1963

HOPPE-SEYLER/THIERFELDER, Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse, Band IV/2 10.Auflage, Springer Verlag 1960

H.DENNIG, Lehrbuch der Inneren Medizin, 8.Auflage, Band I, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1969

G.SCHETTLER, Innere Medizin Kurzgefaßtes Lehrbuch, 2.Auflage, Band II, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970

C.OVERZIER, Systematik der Inneren Medizin für Mediziner und Zahnmediziner, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966

REIN-SCHNEIDER, Physiologie des Menschen, 15. Auflage
Springer Verlag 1966

K. LANG, Biochemie der Ernährung, 2. Auflage
D. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1970

FANCONI/WALLGREN, Lehrbuch der Pädiatrie, 9. Auflage
Benno Schwabe Verlag, Stuttgart 1972

LEBENS LAUF

Am 26. 8. 1946 wurde ich, Helmut Franz Greiner, als jüngster von zwei Söhnen des Werkmeisters Gottfried Greiner und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Doniat in Pirmasens geboren und röm. kath. getauft.

Nach vierjähriger Grundschulzeit trat ich in das Altsprachliche Gymnasium zu Pirmasens ein, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1966/67 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz auf; dort legte ich auch am 28. 11. 1972 das Staatsexamen ab.

Von Dezember 1972 bis März 1973 leistete ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt an der Bundeswehr-Zahnstation in Celle ab. Anschließend trat ich eine Assistenstelle in Bad Kreuznach an, wo ich auch heute noch tätig bin.

Am 10.4.1970 heiratete ich Eva-Maria Helbling. Unser Sohn Kai Thorsten wurde am 11.12.1973 in Mainz geboren.

